



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 198 02 327 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>  
**A 61 K 31/215**  
A 61 K 31/195

⑳ Aktenzeichen: 198 02 327.8  
㉔ Anmeldetag: 23. 1. 98  
㉕ Offenlegungstag: 29. 7. 99

Patentwesen

Eing.: 29. Juli 1999

DE 198 02 327 A 1

㉑ Anmelder:  
Gödecke AG, 10587 Berlin, DE

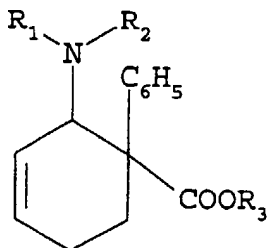
㉒ Erfinder:  
Brennscheidt, Ulrich, Dr.med., 79312  
Emmendingen, DE

CC: Diane Leone ✓

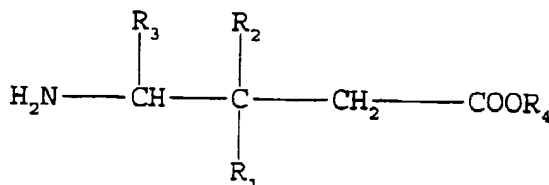
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

㉔ Synergistische Arzneimittelzubereitung mit analgetischer Wirkung

㉕ Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus  
a) einem substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I



und  
b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II.

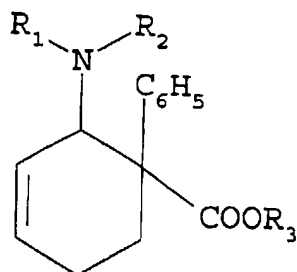


DE 198 02 327 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft synergistische Arzneimittelzubereitungen mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus

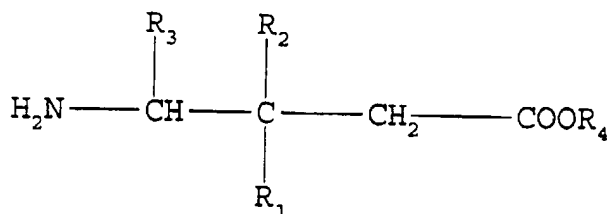
- a) einem basisch substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I



worin

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder zwei miteinander verknüpfte Alkylreste und  
R<sub>3</sub> einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten und

- b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II



worin

R<sub>1</sub> ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,

R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Methyl, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem C-Atom Cycloalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten,

R<sub>3</sub> Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl ist, und

R<sub>4</sub> Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist sowie pharmakologisch verträgliche und pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I und II.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R<sub>3</sub> eine Ethylgruppe bedeuten. Besonders bevorzugt sind (±)-Ethyl-(trans-2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Tilidin) und (±)-Ethyl-(trans-2-(methylamino)-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylat (Nortilidin) bzw. deren Enantiomere sowie deren Salze, bevorzugt das Hydrochlorid oder das Dihydrogenorthosphat.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen R<sub>1</sub> Wasserstoff, R<sub>2</sub> eine Isobutylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoff ist. Besonders bevorzugt sind Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure (Gabapentin), 3-Aminomethyl-5-methylhexancarbonsäure und dessen Enantiomer (S)-3-Aminomethyl-5-hexancarbonsäure (Pregabalin).

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannt aus DE 15 18 959, Verbindungen der allgemeinen Formel II sind beispielsweise in der WO 93/23383 zur Behandlung epileptische Anfälle beschrieben.

Wegen der basischen Natur der Verbindungen der allgemeinen Formel I auch direkt Salze mit den sauren Verbindungen der allgemeinen Formel II gebildet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sowie deren Salze bzw. Additionsalze beider können in üblichen Zubereitungen und in Mischungen mit üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können in flüssiger oder fester Form oral, topisch oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welche die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält.

Die Zubereitungen können als übliche galenische Formulierungen, wie z. B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Pflaster, Emulsionen oder Salben vorliegen. Sie werden hergestellt, indem man die Verbindungen oder deren Salze in an sich bekannter Weise in einen pharmakologisch unbedenklichen Trägerstoff und gegebenenfalls geeigneten Zusätzen einarbeitet.

Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher-

molekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls noch zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere Tilidin, besitzen eine mittlere analgetische Potenz. Die Wirkung von Tilidin läßt sich in limitierter Weise durch eine Steigerung der Dosis zwar erhöhen, jedoch muß bei stärksten Schmerzen auf höher potente Wirkstoffe, wie z. B. Morphin, gewechselt werden.

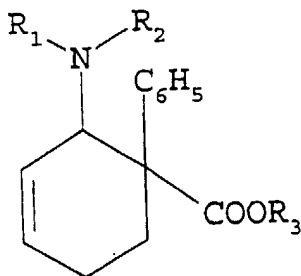
Die strukturellen Analogen der Glutamin- bzw. Gammaaminobuttersäure gemäß der allgemeinen Formel II, insbesondere *Gabapentin und Pregabalin*, sind bekannt für ihre Wirksamkeit bei cerebralen Krampfanfällen. Bei der klinischen Anwendung von Gabapentin stellte sich heraus, daß dieses zusätzlich eine analgetische Wirksamkeit besitzt, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, wobei der Wirkungsmechanismus allerdings noch ungeklärt ist.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Kombination beider Wirkstoffe eine deutlich niedrigere Dosierung als die Einzelanwendung erlaubt, wobei eine analgetische Wirkung entfaltet wird, die die Maximalwirkung der einzelnen Komponenten bei weitem übertrifft und damit überadditiv ist. Zudem wurde gefunden, daß auch eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination intrathekal applizierbar ist und im Gegensatz zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I, die derart verabreicht unwirksam sind, eine unerwartet hohe analgetische Wirkung entfalten, die gegenüber der normalen enteralen bzw. parenteralen Verabreichung eine weitere erhebliche Reduzierung der eingesetzten Wirkstoffmenge ermöglicht.

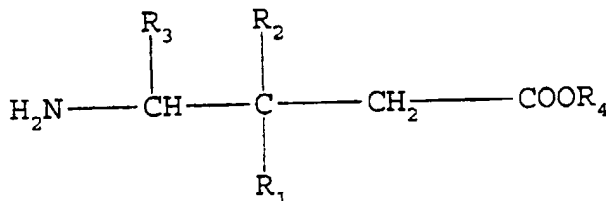
Mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination werden äußerst potente analgetische Arzneimittelszubereitungen mit minimalen Nebenwirkungen zur Verfügung gestellt, deren analgetische Potenz im Bereich von starken Opioiden wie Morphin oder Fentanyl liegt. Durch die synergistische Wirkung der Kombination, die sich vor allem auf die Verbindungen der Formel I auswirkt, kann die Dosierung dieser Komponente sehr niedrig gehalten werden. Dieses hat den zusätzlichen Vorteil, daß das Mißbrauchsrisiko erheblich reduziert wird und einer Toleranzentwicklung sowie dem möglichen euphorisierenden Effekt starker Analgetika entgegengewirkt wird. Durch die erfindungsgemäße Kombination wird deshalb ein gegenüber allen bisherigen starken Analgetika überlegenes Arzneimittel zur Verfügung gestellt, da Verbindungen der Formel II nicht diese unerwünschten Eigenschaften üblicher starker Analgetika zeigen.

#### Patentansprüche

1. Arzneimittelszubereitung mit analgetischer Wirkung, enthaltend eine Wirkstoffkombination bestehend aus
  - a) einem substituierten Cyclohexen der allgemeinen Formel I



- worin  
 $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen oder zwei miteinander verknüpfte Alkylreste und  
 $R_3$  einen Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten und  
 b) einem Glutaminsäure- bzw. Gammaaminobuttersäureanalogen der allgemeinen Formel II



- worin  
 $R_1$  ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,  
 $R_2$  Wasserstoff oder Methyl, oder  
 $R_1$  und  $R_2$  zusammen mit dem C-Atom Cycloalkyl mit 4 bis 6 C-Atomen bedeuten,  
 $R_3$  Wasserstoff, Methyl oder Carboxyl ist, und  
 $R_4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen ist  
 sowie pharmakologisch verträgliche und pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I und II.

2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für Verbindungen der allgemeinen Formel I  $R_1$

und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R<sub>3</sub> eine Ethylgruppe bedeuten und für Verbindungen der allgemeinen Formel II R<sub>1</sub> Wasserstoff, R<sub>2</sub> eine Isobutylgruppe oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem C-Atom eine Cyclohexylgruppe und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoff bedeuten.

3. Arzneimittel gemäß der Ansprüche 1 oder 2, enthaltend

a) Tilidin und/oder Nortilidin und

b) Gabapentin und/oder Pregabalin.

4. Arzneimittel gemäß der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend die pharmakologisch wirksamsten Enantiomere der Komponenten.

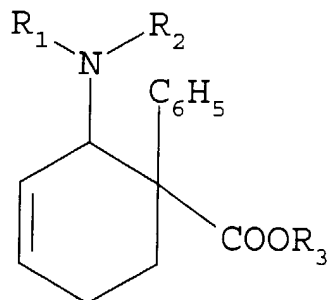
5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II gemäß der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Schmerzbehandlung.

## Synergistic medicinal composition with analgesic action

## Description

The invention concerns synergistic medicinal compositions with analgesic action containing an active material combination consisting of

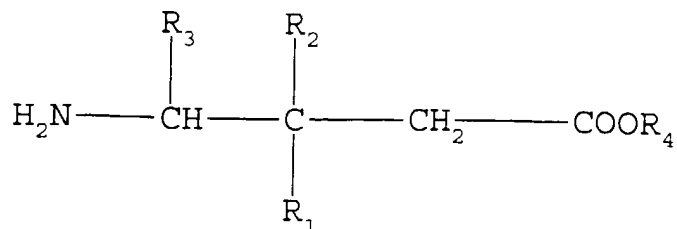
- a) a basic-substituted cyclohexene of the general formula I



wherein  $R_1$  and  $R_2$ , which can be the same or different, signify an alkyl radical with 1 to 6 C-atoms or two alkylene radicals linked with one another and  $R_3$  an alkyl radical with 1 to 6 C-atoms and

□

- b) a glutamic acid or gamma-aminobutyric acid analogue of the general formula II



wherein  $R_1$  signifies a straight-chained or branched alkyl radical with 1 to 6 C-atoms, phenyl or cycloalkyl with 3 to 6 C-atoms,  $R_2$  hydrogen or methyl or  $R_1$  and  $R_2$ , together with the C-atom, signify cycloalkyl with 4 to 6 C-atoms,  $R_3$  is hydrogen, methyl or carboxyl and  $R_4$  is hydrogen or an alkyl group with 1 to 6 C-atoms, as well as pharmacologically compatible and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the general formula I and II.

Compounds of the general formula I are preferred in which  $R_1$  and  $R_2$  are the same or different and signify hydrogen or a methyl group and  $R_3$  an ethyl group. Especially preferred are ( $\pm$ )-ethyl-(trans-2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-trans-1-carboxylate (tilidine) and ( $\pm$ )-ethyl-(trans-2-(methylamino)-1-phenyl-3-cyclohexene-trans-1-carboxylate (nortilidine) or their enantiomers, as well as their salts, preferably the hydrochloride or the dihydrogen orthophosphate.

Preferred compounds of the general formula II are those in which  $R_1$  is hydrogen,  $R_2$  an isobutyl group or  $R_1$  and  $R_2$ , together with the C-atom, a cyclohexyl group and  $R_3$  and  $R_4$  is hydrogen. Especially preferred are aminomethyl-1-cyclohexane-acetic acid (gabapentin), 3-aminomethyl-5-methylhexanecarboxylic acid and its enantiomer (S)-3-aminomethyl-5-hexanecarboxylic acid (pregabalin).

Compounds of the general formula I are known from DE-A 1 518 959, compounds of the general formula II are described, for example, in WO 93/23383 for the treatment of epileptic attacks.

Because of the basic nature of the compounds of the general formula I, salts of the acidic compounds of the general formula II are also formed directly.

The compounds of the general formulae I and II, as well as their salts or addition salts of both can be used in usual compositions and in mixtures with usual pharmaceutically acceptable carriers or dilution agents.

The compositions according to the invention can be administered orally, topically or parenterally in liquid or solid form. As

injection solution, above all water is used which contains the additives usual in the case of injection solutions, such as stabilising agents, solubilising agents or buffers.

The compositions can be present as usual galenical formulations, such as e.g. tablets, capsules, dragees, plasters, emulsions or salves. They are prepared in that one incorporates the compounds or their salts in per se known manner into a pharmacologically acceptable carrier material and possibly suitable additives.

Such additives are e.g. tartrate or citrate buffers, ethanol, complex formers (such as ethylene-diamine-tetraacetic acid and its non-toxic salts), as well as high molecular polymers (such as liquid polyethylene oxide) for viscosity regulation. Solid carrier materials are e.g. starch, lactose, mannitol, methyl cellulose, talc, highly dispersed silicic acids, high molecular fatty acids (such as stearic acid), gelatine, agar-agar, calcium phosphate, magnesium stearate, animal and vegetable fats, solid high molecular polymers (such as polyethylene glycol); compositions suitable for oral administration can, if desired, also contain additional flavouring and/or sweetening materials.

Compounds of the general formula I, especially tilidine, possess an average analgesic potency. The action of tilidine can admittedly be increased in limited way by increasing of the dosage but, in the case of greatest pains, must be exchanged for more potent active materials, such as e.g. morphine.

The structural analogues of glutamic or gamma-aminobutyric acid according to general formula II, especially gabapentin and pregabalin, are known for their effectiveness in the case of cerebral convulsive attacks. In the case of the clinical use of gabapentin, it is found that this additionally possesses an analgesic effectiveness, especially in the case of neuropathic pains, whereby, however, the action mechanism is still not clarified.

Surprisingly, it has been found that the combination of both active materials permits a distinctly lower dosing than the individual

use, whereby an analgesic action is exhibited which exceeds by far the maximum action of the individual components and is thus more than additive. In addition, it has been found that an active material combination according to the invention is intrathecally administratable and, in contradistinction to the compounds of the general formula I which, administered in this way, are ineffective, exhibit an unexpectedly high analgesic action which, in comparison with the normal enteral or parenteral administration, makes possible a further considerable reduction of the amount of active material used.

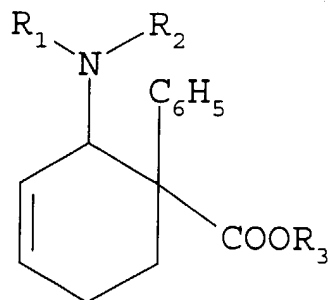
With the active material combination according to the invention, there are made available extremely potent analgesic medicinal combinations with minimal side effects, the analgesic potency of which lies in the range of strong opioids, such as morphine or fentanyl. Due to the synergistic action of the combination, which above all has an effect on the compounds of formula I, the dosaging of these components can be kept very low. This has the additional advantage that the risk of misuse is considerably reduced and a development of tolerance, as well as the possible euphorising effect of strong analgesics, is countered. Therefore, by means of the combination according to the invention, there is made available a medicament superior to all hitherto strong analgesics since compounds of the formula II do not show these undesired properties of conventional strong analgesics.



## Claims

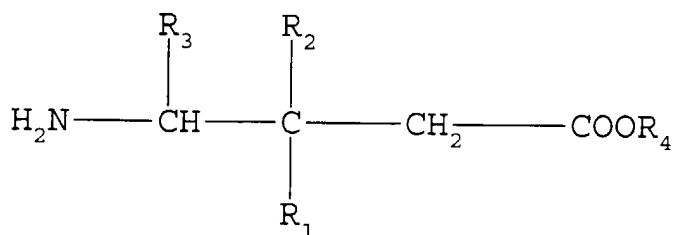
1. Medicinal composition with analgesic action, containing an active material combination consisting of

a) a substituted cyclohexen of the general formula I



wherein  $R_1$  and  $R_2$ , which can be the same or different, signify an alkyl radical with 1 to 6 C-atoms or two alkylene radicals linked with one another and  $R_3$  an alkyl radical with 1 to 6 C-atoms and

b) a glutamic acid or gamma-aminobutyric acid analogue of the general formula II



wherein  $R_1$  signifies a straight-chained or branched alkyl radical with 1 to 6 C-atoms, phenyl or cycloalkyl with 3 to 6 C-atoms,  $R_2$  hydrogen or methyl or  $R_1$  and  $R_2$ , together with the C-atom, signify cycloalkyl with 4 to 6 C-atoms,  $R_3$  is hydrogen, methyl or carboxyl, and  $R_4$  is hydrogen or an alkyl group with 1 to 6 C-atoms, as well as pharmacologically

compatible and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the general formula I and II.

2. Medicament according to claim 1, characterised in that, for compounds of the general formula I,  $R_1$  and  $R_2$  are the same or different and signify hydrogen or a methyl group and  $R_3$  an ethyl group and, for compounds of the general formula II,  $R_1$  signifies hydrogen,  $R_2$  an isobutyl group or  $R_1$  and  $R_2$ , together with the C-atom, signify a cyclohexyl group and  $R_3$  and  $R_4$  hydrogen.

3. Medicaments according to claim 1 or 2, containing

a) tilidine and/or nortilidine and

b) gabapentin and/or pregabalin.

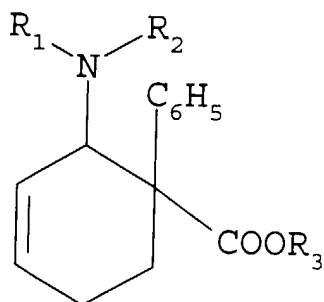
4. Medicaments according to claims 1 to 3 containing the pharmacologically most effective enantiomers of the components.

5. Use of compounds of the general formulae I and II according to claims 1 to 4 for the preparation of medicaments for the treatment of pain.

## Summary

The invention concerns synergistic medicinal compositions with analgesic action containing an active material combination consisting of

- a) a substituted cyclohexene of the general formula I



and

- b) a glutamic acid or gamma-aminobutyric acid analogue of the general formula II

